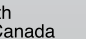
Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7ième édition

Chapitre 16 : La vaccination par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada


Agence de la santé publique du Canada
Public Health Agency of Canada


THE LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE


CANADIAN THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7ième édition
est disponible sur Internet à l'adresse suivante :
www.phac-aspc.gc.ca

Also available in English under the title:
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel: **ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca**

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

Date de publication : février 2014

PDF Cat. : HP40-18/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-21721-5
Pub. : 130559

CHAPITRE 16

LA VACCINATION PAR LE BACILLE DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) AU CANADA

Marcel Behr, MD, MSc, FRCPC
Kevin Elwood, MD

MESSAGES/POINTS CLÉS

- La vaccination par le BCG a été pratiquée dans le passé dans plusieurs provinces et territoires du Canada.
- Vu le déclin de la TB dans de nombreuses régions et les inquiétudes liées au risque que comporte l'administration d'un vaccin vivant atténué par rapport à ses avantages, le BCG n'est actuellement recommandé que dans certaines collectivités canadiennes où l'incidence de la TB est élevée.
- Le BCG est actuellement recommandé au Canada pour les nourrissons vivant dans un milieu à incidence élevée de TB et pour les voyageurs qui feront un long séjour dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et où le BCG est administré systématiquement.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES AUX RECOMMANDATIONS

- Le BCG n'est pas recommandé pour les adultes, tels les travailleurs de la santé, avant un voyage dans une région où l'incidence de la TB est élevée.

RECOMMANDATIONS

- La vaccination par le BCG est recommandée pour les nourrissons qui vivent dans une communauté où l'incidence est élevée et qui ne montrent aucun signe d'infection à VIH ni d'immunodéficience. Si la vaccination est retardée au-delà de l'âge de 6 mois, un test cutané à la tuberculine (TCT) devrait être effectué et donner un résultat négatif avant la vaccination. Dans le cas des nourrissons de 2 à 6 mois, il est indiqué de procéder à une évaluation individuelle des risques et des avantages du TCT avant l'administration du BCG.

- Dans le cas des nourrissons nés au Canada qui déménageront ou qui demeureront pendant une longue période dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et où le vaccin BCG est encore administré systématiquement, la vaccination est recommandée peu après l'arrivée dans ce pays.

INTRODUCTION

Le terme « bacille de Calmette-Guérin (BCG) » est un terme collectif qui s'applique à une famille de vaccins à souches vivantes atténuées obtenus par Calmette et Guérin au moyen de sous-cultures de *Mycobacterium bovis* (d'où le nom de bacille de Calmette-Guérin). La souche originale a été mise au point à l'Institut Pasteur de Paris entre 1908 et 1921. Les souches subséquentes ont subi des modifications par suite de sous-cultures répétées dans de nombreux laboratoires dans le monde. On sait maintenant que ces souches diffèrent par leur génome et par un certain nombre de phénotypes biologiquement intrigants, telle la capacité de fabriquer des lipides conférant une virulence et de produire des antigènes[1,2]. Bien que des données montrent clairement que cette variabilité se traduit par des souches ayant une immunogénicité différente chez l'humain[3], on ne sait toujours pas si les différentes souches de BCG confèrent une protection comparable ou différente contre la TB chez l'humain. Trois souches parentales du BCG collectif (danoise, Tokyo et Pasteur) sont actuellement à l'origine de plus de 90 % des vaccins antituberculeux utilisés. La souche Pasteur est la souche de référence du vaccin et la séquence complète de son génome est connue[4]. Le BCG est le seul vaccin actuellement employé contre la TB.

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 161 États membres ont intégré le BCG dans leur calendrier de vaccination, de sorte que, en 2002, la couverture mondiale par le BCG chez les nourrissons de moins de 1 an était de 81 %[5]. Un registre mondial en ligne et interrogeable de l'utilisation du BCG, le *BCG World Atlas* (www.bcgatlas.org, en anglais seulement), a récemment été lancé afin de fournir de l'information détaillée sur les politiques et pratiques actuelles et passées en matière de vaccination par le BCG[6]. Au Canada, on s'intéresse depuis longtemps au BCG[7]. À partir de 1926 au Québec[8] et de 1933 en Saskatchewan[9], le Conseil national de recherches du Canada a parrainé des essais contrôlés de l'innocuité et de l'efficacité du BCG. Par la suite, la vaccination universelle ou sélective par le BCG a été encouragée dans tout le pays. Graduellement, à mesure que les antituberculeux devenaient accessibles et que les taux d'incidence chutaient, l'administration du BCG a cessé dans la plupart des populations. Ces dernières années, il n'a été utilisé que chez les Premières Nations et les Inuits, le vaccin faisant partie de la stratégie d'élimination de la TB dans ces populations[10]. Toutefois, par suite de la publication de rapports de cas d'infection disséminée par le BCG chez des enfants nés avec des immunodéficiences congénitales[11-13] et de remises en question de l'indication du vaccin[14,15], l'usage du BCG est graduellement abandonné dans ce groupe.

EFFICACITÉ

L’efficacité du BCG a suscité maints débats au fil des ans malgré le fait que plus de 3 milliards de doses aient été administrées. Selon l’opinion généralement admise, qui repose sur des données épidémiologiques et des résultats d’autopsie, le BCG ne prévient pas l’acquisition d’une infection chez un sujet exposé[16,17]. Toutefois, les données obtenues grâce aux tests de libération d’interféron-γ ont remis en doute cette opinion, laissant croire que le BCG, s’il ne prévient pas l’infection chez tous les sujets, peut la prévenir chez certains[18]. On reconnaît en général qu’en cas d’infection, le BCG accroît la résistance à la multiplication anarchique de *M. tuberculosis* et à sa dissémination à partir du foyer primaire de l’infection vers d’autres parties du poumon et de l’organisme. Le BCG ne préviendra pas le développement d’une TB active chez les personnes qui sont déjà infectées par *M. tuberculosis*.

Les résultats d’essais visant à évaluer la capacité du BCG de prévenir la tuberculose active étaient très variables, le taux de protection allant de 0 % à 80 %. Les raisons de cette variabilité ne sont pas encore connues, mais des données laissent croire que les essais les plus scientifiquement rigoureux sont ceux qui ont obtenu les taux d’efficacité les plus élevés, soit près de 80 %. L’efficacité du BCG chez les adultes est incertaine, mais on croit qu’elle est plus faible que chez les enfants. Des données convaincantes laissent croire que la répétition de la vaccination par le BCG ne confère pas de protection supplémentaire par rapport à une dose unique. En plus des données d’essais cliniques, un certain nombre d’essais cas/témoins du BCG ont été réalisés. Une méta-analyse portant sur 10 études cas/témoins de l’efficacité du BCG[19] en est arrivée à une estimation sommaire de 50 % pour la protection conférée par ce vaccin. La méta-analyse a également mis en évidence des taux élevés de protection contre la TB méningée et la TB miliaire chez les vaccinés, taux qui atteignaient 85 % dans un essai clinique[20]. Plus récemment, une expérience naturelle d’interruption de la vaccination par le BCG a été vécue au Kazakhstan, en raison de difficultés du programme. Comparativement aux nourrissons non vaccinés, dans les cohortes de nourrissons qui avaient été vaccinés par différentes souches de BCG, il y avait 50 % à 90 % moins de cas de TB confirmée par la culture et 70 % à 90 % moins de cas de méningite tuberculeuse[21].

La durée de l’effet protecteur du BCG n’est pas clairement établie. Une méta-analyse qui a examiné la protection avec le temps a mis en évidence une diminution de l’efficacité de 5 % à 14 % dans sept essais comparatifs randomisés et une augmentation de 18 % dans trois autres[22]. L’analyse du suivi de 55 ans d’une étude menée dans les années 1930 a révélé que l’effet protecteur du BCG peut persister pendant 50 à 60 ans, ce qui indique qu’une seule dose peut avoir un effet durable[23]. Dans l’étude récente menée au Kazakhstan, la différence dans les taux de TB entre la cohorte des enfants non vaccinés et celle des enfants vaccinés s’observait en grande partie chez les 2 ans ou moins.

Contrairement aux vaccins très efficaces mis au point contre de nombreuses infections virales, le BCG n’offre pas un haut degré de protection contre la TB. Par conséquent, la maladie devrait être considérée comme une possibilité chez tout vacciné dont le tableau clinique évoque une TB, qu’il ait déjà été vacciné ou non.

ADMINISTRATION

Jusqu'à tout récemment, le seul vaccin dont l'usage était approuvé au Canada était le BCG (lyophilisé) (Sanofi Pasteur, Mississauga, Ontario). Cependant, des problèmes de disponibilité sont survenus ces dernières années, et il est possible qu'il soit remplacé par une autre souche en 2012. Le BCG se présente sous la forme d'une culture de bacilles vivants et est administré par voie intradermique. Il faut se conformer rigoureusement au mode d'emploi du fabricant. Le vaccin est vendu dans une fiole multidose et est reconstitué au moyen d'une technique aseptique par l'ajout du diluant fourni, une solution saline stérile tamponnée avec du phosphate. Le produit reconstitué doit demeurer à l'abri de la chaleur et de la lumière solaire directe et il doit être conservé conformément aux instructions du fabricant à une température de 2 °C à 8 °C et être utilisé dans les 8 heures. La dose chez les nouveau-nés est de 0,05 mL, soit la moitié de la dose usuelle de 0,1 mL. La dose plus forte est recommandée chez les enfants de plus de 12 mois. Le vaccin est administré à l'aide d'une seringue de 1,0 mL munie d'une aiguille de calibre 26, le biseau orienté vers le haut. Le BCG stimule l'apparition d'une hypersensibilité retardée, la réponse maximale étant observée après 12 semaines, au moment où le TCT est habituellement positif. Cependant, ni la présence d'une réponse au TCT ni sa taille ne permettent de prédire la protection : un TCT positif persistant n'est pas corrélé avec une protection continue[24]. L'interprétation des résultats du TCT chez un sujet vacciné par le BCG est problématique, mais ce problème a grandement été résolu par l'arrivée sur le marché des tests de libération d'interféron-γ, qui détectent des antigènes qui ne sont pas présents dans le BCG. Les détails concernant l'évaluation d'une infection tuberculeuse latente (ITL) chez les sujets vaccinés par le BCG sont fournis au chapitre 4, Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente. Bien que la plupart des enfants présentent une cicatrice après avoir reçu le vaccin, des études récentes montrent que les enfants qui ont des preuves d'immunisation par le BCG n'ont pas tous une cicatrice. Dans une étude portant sur une série d'enfants adoptés à l'échelle internationale, 27 % des sujets qui possédaient des preuves de vaccination par le BCG ne présentaient pas de cicatrice[25].

Les préparations lyophilisées de BCG pour instillation intravésicale qui sont administrées aux patients souffrant d'un cancer *in situ* primitif ou récidivant de la vessie contiennent des doses beaucoup plus fortes et ne doivent pas être utilisées à des fins de vaccination.

INDICATIONS

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) présente un résumé de l'usage avec le temps du BCG par les provinces et les territoires à l'adresse http://www.phac-aspc.gc.ca/index-fra.php. Au Canada, depuis quelques années, on n'administre plus le BCG qu'aux enfants inuits et aux enfants des Premières Nations vivant dans une réserve dont la mère était séronégative pour le VIH durant la période prénatale. Cependant, les recommandations concernant l'usage continu du BCG dans cette population et dans d'autres groupes au Canada ont récemment été révisées. Actuellement, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) ne recommande pas l'administration du BCG à tous les Canadiens. Il reconnaît cependant que, dans certains milieux, des considérations relatives à l'épidémiologie locale de la TB et à l'accès aux services diagnostiques pourraient inciter les autorités à offrir le BCG[26-27].

RECOMMANDATION
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

La vaccination est recommandée pour les nourrissons des communautés des Premières Nations et inuites et les groupes de personnes dont le taux annuel moyen de TB pulmonaire à frottis positif a été supérieur à 15 pour 100 000 habitants ou dont le taux annuel de TB pulmonaire à culture positive a été supérieur à 30 pour 100 000 au cours des 3 années précédentes ou dont le risque annuel d’infection tuberculeuse est > 0,1 % ou qui n’ont pas accès à des services de détection précoce et de traitement de l’ITL. Le dépistage du VIH chez la mère de l’enfant devrait avoir donné un résultat négatif et il ne devrait y avoir aucun signe ni facteur de risque connu d’immunodéficience chez l’enfant qui doit être vacciné. Habituellement, le BCG est donné à la naissance, mais si la vaccination est retardée, un TCT est recommandé chez les enfants de plus de 6 mois pour s’assurer que le vaccin n’est donné qu’à ceux dont le TCT est négatif. Dans le cas des nourrissons de 2 à 6 mois, il est indiqué de procéder à une évaluation individuelle des risques et des avantages du TCT avant l’administration du BCG.

Un risque annuel d’infection tuberculeuse ≤ 0,1 % est le seuil à partir duquel l’Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) recommande l’interruption sélective des programmes de vaccination par le BCG[11]. Si le BCG est actuellement offert à tous les nourrissons dans une collectivité qui ne répond pas à l’un des critères ci-dessus, le programme de vaccination devrait être abandonné dès qu’un programme de détection précoce et de traitement de l’ITL peut être mis en œuvre (voir le chapitre 9, La tuberculose de l’enfant).

RECOMMANDATION
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

La vaccination est recommandée pour les voyageurs qui prévoient séjourner pendant une longue période dans une région où l’incidence de la TB est élevée, en particulier lorsque des TCT en série et une chimiothérapie adéquate ne peuvent être administrés ou que le taux de pharmacorésistance, notamment de TB multirésistante (TB-MR), est élevé. Cette recommandation s’applique principalement aux nourrissons nés au Canada qui déménageront ou qui demeureront pendant une longue période dans un pays où l’incidence de la TB est élevée et où le vaccin BCG est encore administré systématiquement.

Dans une telle situation, il est souvent plus pratique de recommander la vaccination peu après l’arrivée dans le pays où l’incidence est élevée. Pour les adultes, tels les travailleurs de la santé, qui prévoient un séjour temporaire dans un pays à forte incidence, les éditions précédentes des Normes suggéraient la vaccination par le BCG. Vu l’absence de données montrant l’efficacité du BCG dans une telle situation, la vaccination n’est plus recommandée. La survenue d’une infection peut être surveillée à l’aide de TCT en série.

On a maintenant cessé d'administrer le BCG aux nourrissons des Premières Nations dans les provinces de l'Atlantique, au Québec et en Colombie-Britannique. En Alberta, on conteste les raisons pour lesquelles le vaccin continue d'être administré[14], et un processus de retrait systématique a été amorcé. Ailleurs, dans les Prairies et les territoires, les avantages de la vaccination par le BCG peuvent toujours surpasser les risques qui pourraient y être associés, car la vaccination prévient certaines formes graves de TB chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Un formulaire de consentement devrait être signé avant la vaccination. Si l'administration du BCG cesse dans une collectivité, elle devrait être remplacée par un programme de surveillance accrue pour s'assurer que la tuberculose active et l'ITL sont détectées tôt, en particulier dans les collectivités à risque élevé. La mise en œuvre d'une surveillance accrue et de mesures visant à faire respecter les recommandations du programme peut présenter des difficultés dans certaines collectivités.

DOSES DE RAPPEL ET REVACCINATION

La revaccination par le BCG n'est pas recommandée, car il n'existe aucune donnée prouvant qu'elle confère une protection additionnelle. Comme il n'existe aucune corrélation entre la réactivité au test cutané et la protection, le TCT n'est pas recommandé comme méthode d'évaluation de l'immunogénicité[28].

ADMINISTRATION SIMULTANÉE D'AUTRES VACCINS

L'administration simultanée du BCG et d'autres vaccins n'est généralement pas un problème au Canada, car le BCG, lorsqu'il est indiqué, est donné à la naissance. Dans les quelques cas où le BCG est administré et où d'autres vaccins sont prévus, la marche à suivre suivante est recommandée. Le BCG peut être administré en même temps que des vaccins inactivés (p. ex. diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite) et d'autres vaccins vivants administrés par voie parentérale (p. ex. RRO [rougeole, rubéole, oreillons,) à des points d'injection différents en utilisant des seringues et des aiguilles distinctes. Il peut aussi être donné avec le vaccin intranasal à virus vivant contre la grippe. Si deux vaccins vivants (tels le BCG et le RRO) administrés par voie parentérale ne sont pas donnés en concomitance, un intervalle minimum de 4 semaines est recommandé entre les deux pour réduire ou éliminer l'interférence du premier vaccin sur le deuxième. Les vaccins vivants administrés par voie *orale*, comme le vaccin contre le rotavirus, peuvent être administrés en concomitance, ou à tout moment avant ou après, un vaccin vivant administré par voie parentérale, tel le BCG.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les manifestations cliniques inhabituelles à la suite de la vaccination par le BCG ne doivent obligatoirement être déclarées que dans certaines provinces et certains territoires; il est donc possible que leur fréquence soit sous-estimée. Afin d'exercer une surveillance adéquate, l'ASPC recueille les rapports de cas sur ces manifestations transmis par les services de santé provinciaux et territoriaux, les professionnels de la santé et l'industrie pharmaceutique. Une papule indurée apparaît dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'injection intradermique du BCG. Puis, après 6 à 8 semaines, on peut voir apparaître une pustule ou une ulcération superficielle qui guérit dans les 3 mois et laisse une cicatrice de 4 à 8 mm au point d'injection chez la majorité des vaccinés. Une adénopathie régionale en l'absence d'érythème ou de vésicule devrait être considérée comme une réaction prévisible au vaccin[29].

RÉACTIONS LOCALES

La majorité des réactions locales surviennent dans les 5 mois suivant la vaccination et consistent en une ulcération cutanée, une adénite suppurante ou un abcès localisé persistants. La souche de *M. bovis* du BCG peut être retrouvée en culture dans environ 5 % des ganglions lymphatiques[29]. Une étude européenne a fait état d'un risque moyen d'adénite de 0,387 pour 100 000 chez les nourrissons (enfants de moins de 1 an) et de 0,25 pour 100 000 chez les vaccinés âgés de 1 à 20 ans[30]. Les facteurs qui contribuent à l'adénite régionale comprennent la souche vaccinale employée, le nombre total de bacilles viables et de bacilles non viables dans la préparation vaccinale et la dose de BCG donnée. L'âge de la personne vaccinée est également un facteur important. Le fait de réduire la dose administrée aux nouveau-nés à 0,025 mL abaisse encore davantage l'incidence des réactions indésirables[31]. Les opinions sont partagées en ce qui a trait au traitement de l'adénite suppurante. L'OMS a recommandé le drainage chirurgical et l'instillation directe d'un agent antituberculeux dans le cas d'une adénite adhérente ou fistulisée, mais il n'y a pas de données pour étayer cette recommandation[32]. L'administration d'antituberculeux par voie générale semble inefficace[33].

RÉACTIONS GÉNÉRALES

L'ostéite est une complication rare de la vaccination par le BCG qui se manifeste dans les 4 à 144 mois suivant la vaccination. Elle semble être associée à l'administration du BCG dans la région fessière ou dans la cuisse et a été signalée surtout dans les pays scandinaves avec une souche particulière de BCG (BCG suédois, aussi connu sous le nom de BCG de Gothenberg). Au nombre des réactions moins courantes figurent la fièvre, la conjonctivite, l'iritis et l'érythème multiforme. La complication la plus grave est l'infection disséminée par le BCG. Cette dernière survient habituellement dans les 6 mois suivant la vaccination, bien qu'on ait fait état de longues périodes de latence[34], et elle est généralement mortelle. Dans une étude effectuée par l'UICTMR, une infection disséminée par le BCG a été observée chez trois vaccinés sur 1 000 000[30]. Dans des études menées au Canada, un taux différent a été signalé[11-13]. Entre 1993 et 2002, 21 manifestations cliniques inhabituelles liées au vaccin BCG ont été déclarées, dont 15 qualifiées de graves (décès ou hospitalisation de plus de 3 jours).

Six cas d'infection disséminée par le BCG ont été dénombrés chez des nourrissons immunodéprimés, dont cinq étaient des enfants inuits ou des Premières Nations, qui sont tous morts par la suite. On a également recensé deux cas d'ostéomyélite, cinq abcès et deux cas d'adénite. Les six cas d'infection disséminée ont été considérés comme étant très probablement ou certainement liés à la vaccination. Un autre cas mortel d'infection disséminée par le BCG a été détecté en 2003[13]. Bien que les estimations pour l'adénite et l'ostéomyélite semblent concorder avec les taux mondiaux, le taux d'infection disséminée par le BCG chez les enfants des Premières Nations était beaucoup plus élevé que les plus hauts taux dans le monde[35]. Ce taux élevé semble indiquer que les états d'immunodéficience peuvent être plus courants chez les enfants inuits ou des Premières Nations, possibilité explorée actuellement par la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits de Santé Canada et le Programme canadien de surveillance pédiatrique, programme mené en collaboration par la Société canadienne de pédiatrie et l'ASPC. Préoccupé par le problème de l'infection disséminée par le BCG, le CCNI a révisé ses indications pour le BCG.

CONTRE-INDICATIONS DE LA VACCINATION PAR LE BCG

Le vaccin BCG est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une immunodéficience, y compris celles infectées par le VIH, celles qui présentent un déficit immunitaire dû à une affection maligne et celles dont la fonction immunitaire est altérée par suite d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. L'infection maternelle par le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) et l'infection néonatale possible par le HTLV-1 ne sont pas des contre-indications de la vaccination par le BCG, car l'infection néonatale par le HTLV-1 n'entraîne pas une dépression immunitaire importante chez l'enfant. La présence d'une affection cutanée ou de brûlures étendues est également une contre-indication. Le BCG est contre-indiqué pour les personnes qui ont obtenu un résultat positif au TCT, même si le vaccin a souvent été administré sans problème à ces personnes. Avant d'administrer le BCG à un nouveau-né, on devrait déterminer si la mère est séronégative pour le VIH, et il ne devrait pas y avoir d'antécédents familiaux d'immunodéficience. Le vaccin ne devrait pas être administré aux personnes qui prennent des médicaments antituberculeux parce que ceux-ci sont actifs contre la souche vaccinale.

AUTRES USAGES DU VACCIN BCG

L'instillation intravésicale du BCG est utilisée dans le traitement du carcinome transitionnel de la vessie, forme la plus répandue du cancer de la vessie. Ce type d'immunothérapie a été associé à des effets secondaires généraux, notamment une pneumopathie et une dissémination miliaire du bacille, qui peuvent être mortels[36]. La dissémination miliaire se produit chez des patients autrement jugés immunocompétents et qui répondent au traitement antituberculeux classique, sauf que le bacille est toujours résistant au pyrazinamide (PZA).

▪ ▪ ▪

RÉFÉRENCES

1. Behr MA, Schroeder BG, Brinkman JN, Slayden RA, Barry CE 3rd. A point mutation in the mma3 gene is responsible for impaired methoxymycolic acid production in *Mycobacterium bovis* BCG strains obtained after 1927. *J Bacteriol* 2000;182(12):3394-99.
2. Charlet D, Mostowy S, Alexander D, Sit L, Wiker HG, Behr MA. Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in *Mycobacterium bovis* BCG strains due to a start codon mutation in sigK. *Mol Microbiol* 2005;56(5):1302-13.
3. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 1999;284(5419):1520-23.
4. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(13):5596-601.
5. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2003, global summary. Geneva: World Health Organization, 2003.
6. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011;8(3):e1001012.
7. Wherrett GJ. *The Miracle of the Empty Beds: A History of Tuberculosis in Canada*. Toronto: University of Toronto Press, 1977.
8. Hopkins JW. BCG vaccination in Montreal. *Am Rev Tuberc* 1941;43:581-99.
9. Ferguson RG, Simes AB. BCG vaccination of Indian infants in Saskatchewan. *Tubercle* 1949;30:5-11.
10. Groupe de travail sur la tuberculose, Direction générale des services médicaux. *Stratégie nationale d'élimination de la tuberculose*. Ottawa, 1992.
11. Scheifele D, Law B, Jadavji T, on behalf of Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Disseminated bacille Calmette-Guérin infection: three recent Canadian cases. *CCDR* 1998;24(9):69-72.
12. Cunningham JA, Kellner JD, Bridge PJ, et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin infection in an infant with a novel deletion in the interferon-gamma receptor gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(8):791-94.
13. Deeks SL, Clark M, Scheifele DW, et al. Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):538-41.
14. Long R, Whittaker D, Russell K, et al. Pediatric tuberculosis in Alberta First Nations (1991-2000): outbreaks and the protective effect of bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. *Can J Public Health* 2004;95(4):249-55.
15. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994;75(3):179-80.
16. Styblo K, Meijer J. Impact of BCG vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976;57(1):17-43.
17. Sutherland I, Lindgren I. The protective effect of BCG vaccination as indicated by autopsy studies. *Tubercle* 1979;60(4):225-31.

18. Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005;366(9495):1443-51.

19. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.

20. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22(6):1154-58.

21. Favorov M, Ali M, Tursunbayeva A, et al. Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness in children of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccines from different sources, Kazakhstan. *PLoS ONE* 2012;7(3):e32567.

22. Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(3):200-7.

23. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004;291(17):2086-91.

24. Al-Kassini FA, al-Hajjaj MS, al-Orainey IO, et al. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 PT 1):1575-78.

25. Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics* 2001;108(3):608-12.

26. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration concernant le vaccin bacille Calmette-Guérin. *RMTC* 2004;30(DCC-5).

27. Programme mondial des vaccins et vaccinations et Programme élargi de vaccination. Les bases immunologiques de la vaccination. Module 5 : La tuberculose. Dans : *Les bases immunologiques de la vaccination*. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1993.

28. Comstock GW. Does the protective effect of neonatal BCG vaccination correlate with vaccine-induced tuberculin reactions? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(1):263-64.

29. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984;21:107-93.

30. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988;63(2):47-59.

31. Organisation mondiale de la Santé. *Vaccination du nouveau-né par le BCG : raison d'être et directives pour les programmes par pays.* WHO/TB/86.147. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1986.

32. Belcourt JP. Experiments in dosage requirements of intradermal BCG for infants. International Symposium on BCG Vaccine, Frankfurt (Main), 1970. *Symp Series Immunobiol Standard* 1971;17:85-8.

33. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, et al. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? *Am J Dis Child* 1987;141(11):1213-14.

34. Mackay A, Macleod T, Alcorn MJ, et al. Fatal disseminated BCG infection in an 18-year-old boy. *Lancet* 1980;2(8208-8209):1332-34.

35. Hodge M (Epius Consulting). Final report. Office of Community Medicine, First Nations and Inuit Health Branch, Health Canada, Ottawa, 2003.

36. McFarland DJ, Cotton, DJ, Kemp S, et al. Miliary *Mycobacterium bovis* induced by intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:1330-33.